

PREBIÓTICOS Y PRODUCCIÓN DE ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA EN LA SALUD INTESTINAL DE LACTANTE

ROS BERRUEZO, G.⁽¹⁾, C. MARTÍNEZ GRACIÁ Y J. A. VALENCIA ARQUES

PREBIÓTICOS

Gibson y Roberfroid definieron los prebióticos en 1995 como un “componente de la comida no digerible el cual afecta de forma beneficiosa al hospedador estimulando selectivamente el crecimiento y/o activando el metabolismo de un limitado número de bacterias del intestino, mejorando así el balance intestinal de hospedador (Gibson *et al.*, 1995).

Los hidratos de carbono no digeribles, algunos péptidos y proteínas, y ciertos lípidos (ésteres y éteres) son considerados como prebióticos. Debido a su estructura química, estos compuestos no son absorbidos en la parte anterior del tracto Gastrointestinal (GI) o no son hidrolizados por enzimas digestivas humanas. Estos compuestos se podrían llamar “alimentos del colon”, puesto que entran en el colon y sirven como sustratos para las bacterias endógenas del mismo, así indirectamente proporcionan al hospedador energía, sustratos metabólicos y micronutrientes esenciales (Gibson y Roberfroid, 1995)

Oligosacáridos y Oligosacáridos no digeribles (OND)

Los hidratos de carbono no son simplemente fuente de energía, sino que debido a la estructura física de la pared celular de la que forman parte tienen efecto sobre la saciedad (Blundell *et al.*, 1994) y la proporción y extensión de la digestión del almidón,

⁽¹⁾ Catedrático de Nutrición y Bromatología. Universidad de Murcia Académico de Número de la Real Academia de Ciencias Veterinarias de Andalucía Oriental. gros@um.es

que es el principal factor de control sanguíneo de glucosa e insulina (Jenkins *et al.*, 1981; Englyst *et al.*, 1996). Los hidratos de carbono se pueden clasificar en base al grado de polimerización (GP) como OS (GP entre dos y diez unidades de monosacáridos) y PS (GP más de diez monosacáridos) (Cummings *et al.*, 1997). Al mismo tiempo, según sus propiedades fisiológicas se pueden clasificar como digeribles o no digeribles (o no disponibles). Los no digeribles que están representados por el almidón resistente, PS no almidón (PS de las paredes celulares de las plantas, hemicelulosa, pectinas, gomas), y OND (Delzenne y Roberfroid, 1994), muestran varios efectos fisiológicos y nutricionales. Sin embargo, no todos los compuestos que están clasificados como “alimentos del colon” son prebióticos. De hecho, para la mayoría de estas sustancias, el proceso de fermentación en el colon no está bien especificado, y pueden además estimular en el colon el crecimiento y/o la actividad metabólica de diferentes especies bacterianas, incluyendo especies que son tanto perjudiciales como beneficiosas (Drasar *et al.*, 1976; Wang y Gibson, 1993).

Oligosacáridos en la leche materna

La leche humana contiene muchos tipos de oligosacáridos con diferentes moléculas (Newburg *et al.*, 2000; Picciano *et al.*, 2001). Algunos son lineales, otros ramificados; algunos tienen una naturaleza ácida y otros neutral. Los oligosacáridos en la leche humana pueden proteger al niño actuando como receptores homólogos, inhibiendo la adhesión de enteropatógenos a receptores del hospedador (Fooks *et al.*, 2002). Los oligosacáridos neutrales producen una inhibición de la adhesión bacteriana (Kunz *et al.*, 1993; Dombo *et al.*, 1997). Los estudios que se están llevando a cabo están uniendo la relación entre las estructuras específicas de los carbohidratos y la protección contra patógenos específicos. Recientemente, se ha visto que los Oligosacáridos presentes en la leche humana son resistentes a la digestión enzimática en tracto superior intestinal (Engfer *et al.*, 2000). La no digestibilidad y la fermentación selectiva por bacterias potencialmente beneficiosas del colon son prerequisites para que los oligosacáridos actúen como prebióticos en su modulación de la microflora intestinal.

El tipo y el nivel de carbohidratos no digeribles (NDC) disponibles para la fermentación es uno de los factores más importantes para controlar la producción de AGCC y la composición del intestino grueso (Bauer *et al.*, 2004; Sun *et al.*, 2006; Wang *et al.*, 2004).

La concentración de oligosacáridos y la composición en la leche materna es un proceso dinámico (Coppa *et al.*, 1999). La cantidad más alta de oligosacáridos, 2g/dl,

debería ser alcanzada a los cuatro días del nacimiento. En los días 30 y 120 de lactancia, hay una disminución del 20% y un 40% respectivamente, en comparación al día 4. Las cantidad de oligosacáridos en la leche humana es diferente según el período de lactancia (Erney *et al.*, 2000).

El proceso dinámico de la concentración de oligosacáridos y la composición de la leche materna hace imposible para la industria simular a la naturaleza. Pero, aunque la composición no pueda ser imitada, el efecto y la función si. Previos estudios muestran que una adicción mínima de una mezcla de oligosacáridos de 0.4g/dl a las fórmulas infantiles mejora la flora intestinal (Boehm *et al.*, 2001; Knol *et al.*, 2001; Bouhnik *et al.*, 1997).

De acuerdo con el concepto de prebiótico, los oligosacáridos son añadidos a la fórmula infantil. Esto parece ser más fisiológico. Ya que el dinamismo del contenido de oligosacáridos en la leche de la madre no puede ser imitado por la alimentación artificial. Con los prebióticos no es necesario tomar precauciones especiales o desarrollar guías de preparación de las mezclas. Se ha visto que añadiendo una mezcla de oligosacáridos formada por GOS y FOS a la fórmula infantil se va a producir un efecto similar en la colonización intestinal que los alimentados a pecho. El número de *Bifidobacterias* y la proporción de éstas en el total de los microorganismos también se va a ver incrementada con la concentración de la mezcla de oligosacáridos de 0.4 o 0.8 a 1 g/dl (Moro *et al.*, 2001; Rigo *et al.*, 2001).

En un estudio en el que se investigó los efectos al suplementar una fórmula con 0.24 g/dl de GOS en la microflora intestinal y en la fermentación en niños nacidos a término. (Ben *et al.*, 2004). Los datos muestran que la suplementación de una fórmula infantil estándar con esta concentración de GOS incrementa el número de *Bifidobacterias* fecales y *Lactobacilos*, acompañado por un incremento en la producción de AGCC y una reducción del pH fecal. Estos cambios van a tener unos efectos beneficiosos para la salud. Por ejemplo, las *Bifidobacterias* y los *Lactobacillus* protegen al hospedador de una posible colonización del intestino por parte de organismos patógenos. La flora también hidroliza proteínas y es más, puede jugar un rol importante en la disminución del desarrollo de alergias a proteínas que no se pueden digerir (Rigo *et al.*, 2001). La flora también es capaz de hidrolizar o fermentar carbohidratos complejos que alcanzan el colon, y los AGCC son producidos como producto final de esta hidrólisis. Un aumento en la producción de AGCC también es beneficioso para la salud del colon, ya que son la principal fuente de energía para el epitelio del colon y se ha demostrado que estimula la proliferación normal de los colonocitos. Además, se ha sugerido que los AGCC van a favorecer la absorción de glucosa en el intestino delgado (Walker *et al.*, 1998).

La grasa de la leche bovina, de gran importancia en la alimentación humana, contiene importantes cantidades de AGCC. Sin embargo, los AGCC aparecen como ácidos grasos libres en el tracto gastrointestinal de los mamíferos donde son el producto final de la digestión microbiana de los carbohidratos (Wolin, 1981).

RELACION ENTRE LA ALIMENTACIÓN DEL LACTANTE Y LOS ÁCIDOS GRASOS DE CADENA CORTA.

Estudios sobre alimentación infantil han demostrado que los componentes de las fórmulas infantiles pueden influir en varios de los atributos de las heces en los niños. Las características de las heces que se ven afectadas por la alimentación son las siguientes: consistencia de las deposiciones junto con la frecuencia de defecación, color, pH y propiedades químicas. Así, los valores de pH tienden a ser menores en aquellos niños alimentados con leche materna frente a aquellos que son alimentados mediante fórmula (Bullen *et al.*, 1977; Simhon *et al.*, 1982; Kleeson *et al.*, 1995). Estudios recientes han demostrado que las fórmulas suplementadas con oligosacáridos no digeribles disminuye de una forma importante el pH de las deposiciones frente a las fórmulas de control (sin OND). Además, se ha demostrado que los componentes de la fórmula influyen en el color de las heces de los niños; unas deposiciones verdes indican un contenido alto en hierro (≥ 12 mg/L) de las fórmulas (Hyams *et al.*, 1995; Malacaman *et al.*, 1985), mientras que en las formulas con alto contenido en caseína dan como resultado unas heces más marrones cuando se comparan con las de los alimentados con fórmulas en las que predomina el suero, que son más amarillas.

En los niños alimentados con leche materna la microflora intestinal esta dominada por *Bifidobacterias*. En general, los niños alimentados mediante fórmula tienen una flora compuesta por microorganismos más diversos (Bullen y Tearle, 1976; Benno *et al.* 1986; Balmer *et al.* 1989; Chierici *et al.* 1997; Harmsen *et al.* 2000). La fermentación que lleva a cabo la flora intestinal va a dar como resultado la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), los cuales tienen diferentes funciones, como puede ser la de fuente de energía para los colonocitos, reguladores del crecimiento celular, disminución del pH intestinal y la inhibición del crecimiento de patógenos (Wang y Gibson, 1993). Los AGCC ramificados, productos de la digestión de las proteínas por las bacterias intestinales, pueden llegar a ser perjudiciales. En los niños alimentados a pecho, la microflora produce grandes cantidades de acetato y lactato los cuales junto con una disminución del pH van a restringir el crecimiento de patógenos potenciales como la *Escherichia coli* y la *Clostridium perfringens* (Eklund, 1983; Wang y Gibson, 1993).

En los niños alimentados con fórmula, se han encontrado cantidades relativamente altas de propionato y butirato.

Se ha visto que los complejos de oligosacáridos neutrales son el factor prebiótico mayoritario en la leche humana que estimula el crecimiento de las *Bifidobacteria* en el intestino del niño (Brand *et al.* 1998; Engfer *et al.* 2000).

Además de los prebióticos, otra manera de conseguir mejorar la microflora intestinal es añadiendo prebióticos a las formulas infantiles (Langhendries *et al.* 1995). Los probióticos fueron originalmente definidos como “suplementos microbiológicos vivos los cuales afecta de forma beneficiosa al animal hospedador mejorando su balance intestinal microbiológico” (Fuller, 1989).

EFFECTO DE LA LACTACIA SOBRE EL PERFIL Y LAS CONCENTRACIONES DE AGCC

Las diferentes concentraciones y perfiles de AGCC en las heces de los niños cambian según el período de lactancia (Midtvedt y Midtvedt, 1992). El ratio de cambio esta relacionado con la practica inicial de alimentación. En los niños alimentados a pecho hay un incremento gradual en las concentraciones totales de AGCC con una disminución en la producción de ácido láctico, un incremento en las de ácido acético y propiónico y más tarde un incremento gradual en la producción de ácido butírico. En los niños alimentados con fórmula el cambio es menos profundo. La proporción de ácido propiónico disminuye mientras que la de ácido butírico aumenta (Parrett, 2001).

La capacidad de la flora colónica de los niños alimentados a pecho de fermentar hidratos de carbono complejos parece desarrollarse mas lentamente que aquellos que son alimentados con fórmula. Este es comprensible si nos fijamos en la diversidad de especies que encontramos en el colon de los niños alimentados a fórmula y en la mayor cantidad de bacterias anaerobias gram-negativas. En un estudio que se realizó *in vitro* para medir la capacidad de fermentación de los niños en las diferentes etapas de la lactancia (Parrett *et al.*, 1997), se encontró que los niños alimentados a pecho fermentan bien los azúcares simples como la lactosa y la glucosa. Sin embargo, la raftilosa, un fructo-oligosacárido derivado de la inulina, se fermentaba peor y el polisacárido de soja (hidrato de carbono complejo) se fermentaba completamente a duras penas. Al mes del destete la capacidad para fermentar la raftilosa se incrementó pero la capacidad para fermentar los hidratos de carbono complejos no mejoró hasta siete meses

después. Las diferencias en la capacidad de fermentación durante el proceso de destete de los niños alimentados con fórmula no varío de forma significativa indicando una maduración de la flora colónica más rápida (Parrett y Edwards, 1997). En un estudio longitudinal más reciente, los niños alimentados a pecho tenían un desarrollo similar en cuanto a la capacidad de fermentación de los hidratos de carbono complejos aunque se daba una mayor variabilidad a nivel individual (Parrett, 2001).

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Agostoni C., Axelsson I., Goulet O., Koletzko B., Michaelson K., Puntis J., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turck D. Prebiotic oligosaccharides in dietetic products for infants: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; **39**: 465-473.
- Alles Martine S., Scholtens P., Bindels J. Current trends in the composition of infant milk formulas. *Current Paediatrics* 2004; **14**: 51-63.
- Barry K. A., Fastinger N.D., folador J., Bozych M.L., Kullen M.J., Fahey G.C. Jr. The impact of commercial human infant formula on fecal attributes in a weanling pig model. *Food and Chemical Toxicology* 2008; **46**: 1175-1183
- Ben X., Zhou X., Zhao W., Yu W., Pan W., Zhang W., Wu S., Christian M., Schaafsma A. Supplementation of milk formula with galacto-oligosaccharides improves intestinal micro-flora and fermentation in term infants. *Chinese Medical Journal* 2004; **117** (6): 927-931.
- Bezkorovainy A. Probiotics: determinants of survival and growth in the gut. *American Journal of Clinical Nutrition* 2001; **73**: 399S-405S.
- Birch Eileen E., Garfield S., Castañeda Y., Hughbanks-Wheaton D., Uauy R., Hoffman D. Visual acuity and cognitive outcomes at 4 years of age in a double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid-supplemented infant formula. *Early Human Development* 2007; **83**: 279-284.
- Boehm G. Prebiotic oligosaccharides-a new ingredient in infant formula. The Infant Gut: Health Implications, the Role of Prebiotics. *Proceedings of an International Symposium*, Amsterdam, November 23, 2002.
- Boehm G., Lidestri M., Cassetta P., Jelinek J., Negretti F., Stahl B., Marini A. Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood Foetal and Neonatal Edition* 2002; **86**: 178-181.
- Boehm G., Jelinek J., Stahl B., van Laere K., Knol J., Fanaro S., Moro G., Vigi V. Prebiotics in infant formulas. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2004; **38**(suppl. 2): S76-S79.
- Boehm G., Stahl B., Jelinek J., Knol J., Minielli V., Moro GE. Prebiotic carbohydrates in human milk and formulas. *Acta Paediatrics* 2005; **94**(suppl. 449): 18-21).
- Brück Wolfram M., Graverholt G., Gibson G. Use of batch cultura and a two-stage continuous cultura system to study the effect of supplemental α -lactalbumin and glycomacropeptide on mixed populations of human gut bacteria. *FEMS Microbiology Ecology* 2002; **41**: 231-237.
- Cabré E. Fibre supplementation of enteral formula-diets: a load to the evidence. *Clinical Nutrition Supplements* 2004; **1**: 63-71.
- Costalos C., Kapiki A., Apostolou M., Papatoma E. The effect of a prebiotic supplemented formula on growth and stool microbiology of term infants. *Early Human Development* 2008; **84**: 45-49.

- Finke B., Stahl B., Pfenninger F., Karas M., Danel H., Sawatzki G. Analysis of high molecular weight oligosaccharides from human milk by liquid chromatography and MALDI-MS. *Annual of Chemistry* 1999; **71**: 3755-62.
- Fujiwara S., Hashiba S., Hirota T., Forstner J.F. Proteinaceous factor(s) in culture supernatant fluids of bifidobacteria which prevents the binding of enterotoxigenic *Escherichia coli* to ganglioside GM2-sphingolipid. *Applied and Environmental Microbiology* 1997; **63**: 506-12.
- Gibson GR. Dietary modulation of the human gut microflora using prebiotics. *British Journal of Nutrition* 1998; **80**(suppl. 2): S209-12.
- Gronlund M.M., Lehtonen O.P., Eerola E., Kero P. Fecal microflora in healthy infants born by different methods of delivery: permanent changes in intestinal flora after cesarean delivery. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 1999; **28**: 19-25.
- Hofman Z., van Drunen J.D., de Later C., Kuipers H., The effect of different nutritional feeds on the postprandial glucose response in healthy volunteers and patients with type II diabetes. *European Journal of Clinical Nutrition* 2004; **58**: 1553-8.
- Kelnar C., Harvey D., Simpson C. The Sick Newborn Baby 1994. Bailliere Tindall, London.
- Kunz C., Rodriguez M., Koletzko B., Jensen R. Nutritional and biochemical properties of human milk part 1. General aspects, proteins and carbohydrates. *Clinical Perinatology* 1999; **26**: 307-33.
- Kunz C., Rudloff S., Baier W., Klein N., Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional and metabolic aspects. *Annual Review of Nutrition* 2000; **20**: 699-722.
- Kunz C., Rudloff S. Biological functions of oligosaccharides in human milk. *Acta Paediatrica* 1993; **82**: 903-10.
- L.Rombeau John. Investigations of short-chain fatty acids in humans. *Clinical Nutrition Supplements* 2004; **1**: 19-23.
- Mc Veagh P., Brand Miller J.J. Human milk oligosaccharides: only the breast. *Pediatric and Child Health* 1997; **33**: 281-6.
- Maldonado J., Navarro J., Narbona E., Gil A. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early Human Development* 65 Suppl. 2001. **S69-S74**.
- McCartney A. Bacteria in the infant gut: the key role of prebiotics. *Family Healthcare Bulletin* 2004; **14** (5) Special Supplement 2.
- Meier T., Gassull M.A. Consensus recommendations on the effects and benefits of fibre in clinical practice. *Clinical Nutrition Supplements* 2004; **1**: 73-80.
- Moro G., Minoli I., Mosca M., Fanaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Dosage related bifidogenic effects of galacto and fructo-oligosaccharides in formula fed term infants. *Journal of Paediatric Gastroenterology and Nutrition* 2002; **34**: 291-295.
- Moro G., Mosca F., Minielle V., Ranaro S., Jelinek J., Stahl B., Boehm G. Effects of a new mixture of prebiotics on faecal flora and stools in term infants. *Acta Paediatrica Supplement* 2003; **441**: 77-79.
- Muskiet Frits A.J., van Goor S., Kuipers R., Velzing-Aarts F., Smit E., Bouwstra H., Dijk-Brouwer D., Boersma E., Hadders-Algra M. Long-chain polyunsaturated fatty acids in maternal and infant nutrition. *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2006; **75**: 135-144.
- Schneider S.M., Girard-Pipau F., Anty R., van der Linde E.G.M., Philipsen-Geerling B., Knol J., Filippi J., Arab K., Hébuterne X. Effects of total enteral nutrition supplemented with a multi-fibre mix on faecal short-chain fatty acids and microbiota. *Clinical Nutrition* 2006; **25**: 82-90.
- Tangerman A., Nagengast F.M. A gas chromatographic analysis of fecal short-chain fatty acids, using the direct injection method. *Analytical Biochemistry* 1996; **236**: 1-8.
- Teitelbaum J.E., Walker W.A. Nutritional impact of pre- and probiotics as protective gastrointestinal organisms. *Annual Review of Nutrition* 2002; **22**: 107-138.

- Thurl S., Mueller-Werner B., Sawatzki G. Quantification of individual oligosaccharide compounds from human milk using high-pH anion-exchange chromatography. *Annual Review of Biochemistry* 1996; **235**: 202-6.
- Topping D.L., Clifton P.M. Short-chain fatty acids and human colonic function: roles of resistant starch and nonstarch polysaccharides. *Physiological Reviews* 2001; vol. **81**: 1031-1064.
- Vos A., Buco A., Haarman M., Knol J., Govers M., Stahl B., *et al.* A mixture of galacto and fructo oligosaccharides shows prebiotic effects and enhances systemic cellular immune responsiveness in mice. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2004; **39**: S88-9.
- Wainwright Lynne. Does the addition of prebiotics to infant formula have beneficial effects for the baby? *Journal of Neonatal Nursing* 2006. **12**: 130-137.